



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Ana Rita Machado de Almeida Rebelo

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune Associada à Tuberculose em Doentes com HIV

março, 2014

FMUP

Ana Rita Machado de Almeida Rebelo
Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune Associada à
Tuberculose em Doentes com HIV

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Infeciologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Carlos Lima Alves

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas

março, 2014

FMUP

Eu, Ana Rita Rachado de Almeida Rebelo, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801101, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Rita Rachado de Almeida Rebelo

NOME

Ana Rita Machado de Almeida Rebelo

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13352106

ar.rebelo@gmail.com

918269402

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

070801101

20 de Março 2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Infeciologia

TÍTULO DA MONOGRAFIA

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune Associada à Tuberculose em Doentes com HIV

ORIENTADOR

Dr. Carlos Lima Alves

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Rita Machado de Almeida Rebelo

Ao Dr. Carlos Alberto Lima Alves pela ajuda e apoio inestimáveis.

Aos meus pais, pela inspiração e exemplo constantes.

À minha irmã Bia por me mostrar a alegria e leveza de todos os momentos, mesmo os de mais trabalho.

Ao Pedro, pela paciência e carinho.

À Sara e Rita por cada passo que damos juntas

**SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE ASSOCIADA À
TUBERCULOSE EM DOENTES COM VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

**TUBERCULOSIS IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME IN
PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS**

A.R. Rebelo¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência para:

Ana Rita Machado de Almeida Rebelo

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Telefone:918269402

Email: ar.rebelo@gmail.com

Resumo

O vírus da imunodeficiência humana e a tuberculose representam ainda grandes desafios para a saúde pública a nível mundial, sendo das principais causas de morbidade e mortalidade. A recuperação imune associada à terapia anti retroviral resulta em grandes benefícios clínicos mas a reconstituição da imunidade pode resultar em reações imunopatológicas e deterioração clínica quando esta é iniciada em pacientes com tuberculose. Este fenómeno, definido como síndrome inflamatória de reconstituição imune, tem uma incidência que varia de 8 a 43%. O diagnóstico é maioritariamente clínico e de exclusão, uma vez que não existem testes diagnósticos ou biomarcadores específicos validados. Recentemente, definições de casos com aplicabilidade global foram desenvolvidas e publicadas. É frequente o uso de corticóides e anti-inflamatórios na sua abordagem, mas orientações relativas ao tempo, duração e tipo de tratamento são ainda escassas.

No contexto atual de ampla acessibilidade à terapia anti retroviral combinada, torna-se premente reconhecer e abordar corretamente estes doentes, que apresentam morbidade e necessidade de admissão hospitalar significativas.

Sendo assim, na presente revisão propõe-se discutir a perspetiva atual da literatura sobre a síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à tuberculose, no que diz respeito à sua apresentação clínica, diagnóstico, terapêutica e prevenção. *Palavras-chave:* Tuberculose, Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune, infeção HIV

Abstract

Human immunodeficiency virus and tuberculosis both remain huge challenges to international public health and are leading global causes of mortality and morbidity. The immune recovery associated with antiretroviral therapy results in dramatic clinical benefits, but this restoration of immunity may result in immunopathological reactions and clinical deterioration when initiated in patients with tuberculosis. This phenomenon, defined as immune reconstitution inflammatory syndrome, has an incidence varying between 8 and 43%. Diagnosis is mainly clinical and of exclusion, as there is no diagnostic test or specific biomarkers. Recently, consensus case definitions with global applicability were developed and validated. Corticosteroids and anti-inflammatory drugs are frequently used but orientations about the time, duration and type of treatment are still uncommon.

In the actual context of broad accessibility of antiretroviral therapy, it is urgent to give physicians the tools to recognize and manage correctly these patients, as they have significant morbidity and hospital admission.

Therefore, this review proposes to discuss the current perspective on immune reconstitution inflammatory syndrome in the international literature, with regard to its clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. *Key-words:* Tuberculosis, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, HIV infection

Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) e a tuberculose (TB) representam ainda grandes desafios para a saúde pública a nível mundial, causando doença e morte em milhões de pessoas a cada ano (1). A TB é a doença oportunista relacionada com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) globalmente mais importante, sendo esta a principal causa de mortalidade em doentes com VIH, representando cerca de 25% das mortes (2). Aproximadamente um terço da população mundial apresenta infeção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreveu que dos 8,6 milhões de casos incidentes de TB em 2012, 1,1 milhões, isto é, 13% ocorreram em indivíduos VIH positivos, com 0,3 milhões de mortes nestes doentes associadas à TB. Dos 1,0-1,2 milhões de doentes coinfectados com VIH e TB, 75% residem em África (1).

Com o aparecimento da Terapia Anti retroviral combinada (cART), em meados da década de 90, verificou-se uma mudança significativa no prognóstico dos indivíduos infetados com VIH nos países desenvolvidos assim como, mais recentemente, nos países em desenvolvimento. A supressão da replicação do vírus e consequente recuperação imune conduziram a uma diminuição da incidência de infeções oportunistas e da mortalidade nestes pacientes, reduzindo o risco de ocorrência de TB em 70 a 90% (3). Ainda assim, nos primeiros meses de cART persiste um risco apreciável de desenvolver uma destas condições, sendo a TB a mais frequente.

A reconstituição imunológica, com evidentes benefícios clínicos, pode cursar com reações imunopatológicas e deterioração clínica quando a cART é iniciada em pacientes com TB (4). Alguns pacientes apresentam exacerbação temporária ou agravamento de sintomas, sinais ou manifestações radiográficas da doença. Este fenómeno, denominado Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI) é caracterizado pelo agravamento paradoxal de uma infeção oportunista pré-existente tratada ou pela manifestação de uma infeção subclínica. A SIRI não é uma entidade nova, nem é específica de doentes nestas condições, mas é mais frequente em doentes seropositivos que iniciam cART. Está associada a uma vasta gama de agentes patogénicos, incluindo *Citomegalovírus*, *Vírus da Hepatite B e C*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Vírus Herpes* e à leucoencefalopatia multifocal progressiva, leishmaniose e toxoplasmose cerebral (4). No entanto, o MTB é responsável por cerca de 1/3 destes casos, particularmente nos países em desenvolvimento, onde se verificou uma rápida expansão dos programas de implementação da cART associada a altas taxas de coinfeção HIV-TB (5-7). Neste contexto de ampla acessibilidade à cART, torna-se premente reconhecer e abordar corretamente estes doentes. No presente trabalho, será realizada uma breve revisão sobre a epidemiologia, fatores de risco e características clínicas desta síndrome e serão sumariados os principais conhecimentos atuais relativos à abordagem diagnóstica e terapêutica da SIRI associada à TB. Por fim, serão descritas possíveis medidas para a sua prevenção.

Métodos

Realizou-se uma pesquisa na base de dados PubMed de artigos em Inglês ou Português publicados entre 31 de janeiro de 2004 e 31 de janeiro de 2014. Foram usados os termos: Tuberculosis, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome e IRIS, obtendo-se 323 resultados. Como critérios de inclusão, os artigos deviam adequar-se ao tema síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à tuberculose, incluindo outras denominações desta condição, e conter informação sobre pelo menos um dos seguintes aspetos: epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Os resumos, quando disponíveis, foram lidos e selecionados de acordo com a adequação aos critérios de inclusão, bem como o seu interesse e qualidade. Destes foram selecionados 85 artigos para análise detalhada e foram obtidos 65 artigos adicionais a partir da bibliografia de artigos pertinentes, dado o seu interesse e potencial contributo para o trabalho. Finalmente, foram incluídos alguns documentos da Organização Mundial de Saúde e do Programa das Nações Unidas para a o VIH relacionados com o tema.

Epidemiologia

A Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI) associada à TB foi pela primeira vez descrita em 1998, depois do advento da cART (8). Ao contrário do que se verificou para a SIRI relacionada com o *Mycobacterium Avium Complex*, primeiramente caracterizada em doentes a receber zidovudina em monoterapia, esta não foi descrita em indivíduos após este tipo de tratamento. Lawn *et al.* defendem que, em alguns casos, a deterioração clínica causada pela SIRI associada à zidovudina pode ter sido atribuída a uma reação paradoxal “normal” ao tratamento da TB, fenómeno já vastamente conhecido (4).

Vários estudos documentam uma incidência de SIRI associada à TB de 8 a 43% (28) em pacientes após o início de cART. Apesar da maioria apresentar algumas limitações por decorrer retrospectivamente, num estudo prospetivo, Narita *et al.* identificaram reações paradoxais em 36% dos pacientes com coinfeção VIH-TB, a receber tratamento para ambas as infeções (8). Analogamente, num estudo retrospectivo, Breton evidenciou o desenvolvimento de SIRI em 43% dos pacientes coinfetados, num total de 37 doentes (9). Num estudo conduzido na Índia foi verificada uma incidência anual de 15,2 casos por cada 100 pacientes-ano (10). Ainda na Índia, outros autores seguiram longitudinalmente 126 doentes que receberam tratamento para a TB e cART, verificando que a SIRI é mais frequente em doentes com TB ativa do que naqueles com TB não ativa no momento do início da ART (8,73% versus 2,32%, $p=0,05$) (11). É assim perceptível a relevância desta síndrome nos países em vias de desenvolvimento. Num programa de cART assente numa comunidade na África do Sul, 25% dos 944 pacientes encontravam-se em tratamento para a TB no início da cART. Um estudo recente no Uganda descreveu SIRI associada à tuberculose em 13 de 45 pacientes (29%) em tratamento para ambas as condições (12, 13).

Fatores de Risco

Ainda que a causa subjacente para a SIRS associada à TB permaneça desconhecida, foram identificados três fatores de risco major na literatura. Primeiro, os doentes com uma contagem de linfócitos T CD4 basal baixa (inferior a 50-100 células/ μ L), que respondem favoravelmente à cART com aumento significativo nestas células são mais propensos a desenvolver SIRS do que aqueles com contagens basais mais altas (14, 15). A rápida recuperação imunológica de linfócitos CD4 contribui para uma resposta exagerada com grande produção concomitante de citocinas inflamatórias. Um estudo recente demonstrou que a incidência de SIRS era superior para contagens basais de CD4 inferiores a 50 células/ μ L (23,1 por 100 pessoas-ano) do que para contagens de CD4 entre 50-200 células/ μ L (12,3 por 100 pessoas-ano) e superiores a 200 células/ μ L (5,6 por 100 pessoas-ano) (16). Um curto intervalo de tempo entre o início do tratamento da TB e o começo da cART é também um fator que contribui para o aumento do risco de SIRS (17). O risco parece estar particularmente elevado quando esta é iniciada nos primeiros dois meses de tratamento da TB. Navas e colegas verificaram que o tempo médio entre o início da terapia para a TB e da cART foi de 22 dias para pacientes que desenvolveram SIRS comparado com 110 dias para pacientes sem SIRS. Todos os doentes com respostas paradoxais iniciaram cART nos primeiros dois meses de terapia da TB, em contraste com apenas dois dos onze pacientes que não tiveram estas reações (18). O terceiro fator de risco para SIRS é a doença extrapulmonar da TB ou doença disseminada (19, 20). Nestes casos o risco aumentado deste fenómeno deve-se provavelmente a uma maior carga bacilar. O seu papel na SIRS é fortemente sugerido pelo fato de o risco de SIRS ser maior quanto mais cedo é iniciada a cART durante o tratamento da TB, quando a carga bacilar residual é elevada (21).

Uma boa resposta viro-imunológica (aumento da percentagem de CD4 e diminuição da carga vírica) durante a cART e uma carga vírica basal superior a $10^5 \log_{10}$ cópias por ml foram fatores associados com a SIRS, sendo por vezes apontados como potenciais fatores de risco (9, 16, 22). Um destes estudos, onde Shelburne observou retrospectivamente que os pacientes com SIRS apresentaram uma queda mais rápida nos níveis de RNA do vírus em resposta à cART, tinha uma amostra de apenas onze doentes com SIRS (22), sendo necessários estudos de maior dimensão para que conclusões sejam retiradas. Ainda, a maior incidência de SIRS observada em doentes com cargas víricas basais elevadas pode dever-se ao facto de esses mesmos doentes apresentarem baixos CD4 basais (que neutralizam pouco o vírus), fator de risco major para SIRS.

Manifestações clínicas

Ambos os tipos de SIRS associada à TB têm uma grande variedade de manifestações clínicas, que normalmente dependem do local acometido pela TB (6). As características mais documentadas são recorrência de sintomas respiratórios (dispneia, tosse, estridor), febre, aumento de gânglios

linfáticos, agravamento de infiltrados pulmonares no Raio X e derrames pleurais (4, 12, 23). Os pacientes podem desenvolver lesões de pele, abscessos subcutâneos ou musculares como resultado do quadro de SIRS (6). As apresentações abdominais, cada vez mais reconhecidas, incluem envolvimento esplênico e hepático, lesões intestinais, peritonite, ascite, linfadenopatias e abscessos intra-abdominais (23-25). Num estudo prospectivo, sintomas abdominais foram descritos em até 59% dos 80 doentes e incluem náusea, vômitos e diarreia (19, 23). O envolvimento hepático, que ocorre em 21 a 56% dos casos, pode manifestar-se com hepatomegalia, colestase hepática (com ou sem icterícia) e hepatite granulomatosa na histologia, podendo ser difícil diferenciar de uma hepatite por toxicidade medicamentosa (23, 24). A formação de abscessos no sistema nervoso central (SNC) pode cursar com cefaleias, febre e nódulos coroídeos no exame oftalmológico. Outros achados menos frequentes são a parotidite, epidídimo-orquite, nefrite granulomatosa, artrite e tenosinovite (4, 6, 9). A SIRS associada à TB neurológica, com meningite recorrente ou de novo, tuberculomas e radiculomiopatia, tem um prognóstico muito mais grave quando comparada com as outras formas, com uma mortalidade de 13 a 75% (26, 27). Outras manifestações com risco para a vida do doente, recentemente descritas, incluem ruptura esplênica e aumento de derrames pericárdicos (28).

Na maioria dos casos, o desenvolvimento de sintomas ocorre nas primeiras quatro semanas de cART (média de catorze dias segundo Meintjes e colegas (23)), podendo manifestar-se, nos casos mais precoces, cerca de sete dias após o seu início (23, 28). Num estudo recente, o tempo médio entre o início da cART e o diagnóstico de SIRS foi superior (86 dias), sendo que 20% dos pacientes teve sintomas nos primeiros trinta dias e 25,3% entre os trinta e os sessenta dias após cART (29). Apesar de ambos os estudos terem em conta um número semelhante de doentes, fatores como variações na sua classificação e o diagnóstico tardio relativamente ao surgimento dos sintomas pode explicar a diferença de valores. Na literatura, a duração média da sintomatologia varia entre dois a três meses, mas uma minoria de casos tem um curso mais prolongado, que pode estender-se por mais de um ano (12, 30).

Tipos de Síndrome Inflamatória de Resposta Imune

A SIRS associada à TB pode apresentar-se como uma de duas síndromes principais (figura 1):

SIRS associada à TB paradoxal

A SIRS associada à TB paradoxal é uma importante causa de morbidade em pacientes com TB associada ao VIH e ocorre nas primeiras semanas de cART (4). Neste caso, os pacientes VIH positivos são diagnosticados com TB e realizam tratamento adequado, tipicamente obtendo boas respostas com estabilização e melhoria franca do quadro clínico. Após o início da cART, habitualmente nos 3 primeiros meses, a SIRS apresenta-se através do desenvolvimento de sinais ou sintomas novos e recorrentes ou agravamento dos previamente existentes como febre, tosse,

aumento de gânglios linfáticos ou deterioração/aparecimento de novo de manifestações radiológicas (4, 12, 30). Apesar de a mortalidade ser incomum, ocorrendo em aproximadamente 1% dos pacientes (31), a morbidade e necessidade de admissão hospitalar é substancial.

SIRI associada à TB “desmascarada”

No segundo tipo de SIRI associada à TB, os pacientes não têm diagnóstico prévio de TB nem se encontram em tratamento antituberculoso quando a cART é iniciada. Subsequentemente, desenvolvem TB ativa associada à cART nos primeiros três meses, caracterizada por manifestações clínicas aceleradas e inflamação marcada como linfadenite ou abscessos (32). Isto representa apenas uma pequena porção, mas clinicamente impressionante, de todos os casos de TB associada à cART. Até à data, existem poucos casos publicados desta forma de SIRI. A maioria é proveniente de países desenvolvidos (33-36), com baixas taxas de TB, apesar de alguns referentes a países em desenvolvimento já terem sido publicados (3). Em estudos conduzidos nestes últimos, 3 a 14% dos indivíduos VIH positivos desenvolveram TB após início da terapêutica antivírica (37). Nestes coortes, a incidência estimada de TB “desmascarada” foi dez a quarenta vezes superior à dos países desenvolvidos (38, 39).

Os mecanismos subjacentes à apresentação da TB neste período parecem ser heterogêneos. A TB pode desenvolver-se, em alguns pacientes, como consequência de uma imunodeficiência persistente. Por outro lado, alguns diagnósticos de TB ativa antes do início da cART podem ser “perdidos” devido à falta de sensibilidade do diagnóstico em pacientes com imunodeficiência avançada, sendo apenas confirmados durante a cART. Finalmente, a recuperação de respostas imunes contra os antígenos do MTB durante o tratamento pode levar à manifestação de TB subclínica, que é “desmascarada” (12, 21).

Em 2006, a Rede Internacional para o estudo da SIRI associada ao VIH propôs que qualquer nova apresentação de TB que ocorra nos primeiros três meses de cART seja denominada como “TB associada a cART”, enquanto que o termo “SIRI associada à TB desmascarada” é reservado para um subgrupo de TB associada à cART, cujo curso clínico é caracterizado por uma maior intensidade das manifestações ou por uma reação paradoxal. A validade clínica destas definições foi já testada (40). Num coorte prospetivo de 498 adultos VIH positivos a iniciar cART na África do Sul, a sua aplicação apresentou boa concordância com a opinião de um painel de especialistas. No entanto, a definição falhou em identificar cerca de um terço dos casos que foram classificados como TB “desmascarada” pelos especialistas. As principais razões para esta discrepância foram: apresentação tardia (mais do que três meses após cART) ou ausência de manifestações clínicas de intensidade aumentada nos casos em que, de acordo com os entendidos, a reconstituição imune tinha um importante papel na apresentação clínica da doença. Por ainda não existir consenso sobre este assunto, outras definições foram sendo propostas para este tipo de SIRI (quadro I) (3, 41, 42).

Diagnóstico

O diagnóstico de SIRS é maioritariamente clínico e de exclusão, uma vez que não existem ainda testes de diagnóstico ou biomarcadores específicos validados (32). Pode ser difícil estabelecê-lo, particularmente nos pacientes com infeção VIH avançada, para os quais existe um vasto número de diagnósticos diferenciais que podem explicar a deterioração clínica durante a cART precoce (43). Na abordagem diagnóstica devem ser excluídos efeitos adversos da cART, TB que não está a responder ao tratamento devido a resistência ou fraca adesão ao mesmo, outras infeções relacionadas ou não com o VIH, tumores e falha da cART, caso a apresentação da SIRS seja tardia (6). Diferentes definições de casos foram propostas de forma a ajudar os clínicos no diagnóstico (6, 44-46). Em 2004, French *et al.* propuseram que um ou dois critérios major e um critério minor eram necessários para o diagnóstico de SIRS em doentes com VIH em cART. Os critérios major eram apresentação atípica de infeções oportunistas ou tumores em pacientes a responder à cART e uma diminuição superior a $1 \log_{10}$ das cópias de RNA-VIH no plasma. Os critérios minor, aumento da contagem sanguínea de células T CD4 depois da cART, aumento das respostas imunes específicas a patógenos relevantes e resolução espontânea de doença sem antimicrobianos ou quimioterapia tumoral, com continuação da cART (44). Em 2006, Shellburne *et al.* publicaram uma proposta de definição de casos que incluía parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos (45). No entanto, como as manifestações de SIRS são específicas da infeção, foi reconhecido que definições aplicáveis a doenças particulares como a TB seriam mais úteis. Assim, Colebunders propôs uma definição de casos para a suspeição e confirmação do diagnóstico de SIRS associada à TB, em que usou também critérios radiológicos, para além dos clínicos, virológicos e imunológicos referidos anteriormente (6).

Grande parte destas propostas tinham baixa aplicabilidade em países em desenvolvimento, sendo mais direcionadas para países desenvolvidos, com os recursos tecnológicos necessários (5, 12). Assim, em Novembro de 2006 a Rede Internacional para o estudo da SIRS associada ao VIH juntou cerca de 100 investigadores de 16 países em Kampala, Uganda para realizar um consenso de definições de casos de SIRS associada à TB adequado para ambos os tipos de países. Este foi publicado em 2008 e apresenta algumas mudanças relativamente às definições anteriores. Os parâmetros virológicos e imunológicos foram abolidos, uma vez que as alterações na contagem de células CD4 e na carga vírica não são mensuráveis em muitos países. Outra alteração importante foi a introdução de um marco temporal, sendo que o início das manifestações clínicas tem de ocorrer nos três primeiros meses de cART (12). Estas definições já apresentam validação clínica, descrita previamente neste trabalho, e estão representadas nos quadros II e III (46).

Tratamento

A SIRS associada à TB é frequentemente tratada com corticoides, anti-inflamatórios não esteróides e aspiração ou drenagem cirúrgica dos abscessos (28). O tratamento da TB deve ser continuado ou iniciado (6). Nos casos com risco para a vida do doente, como aqueles que cursam com edema cerebral e depressão do estado de consciência ou insuficiência respiratória severa, pode considerar-se a descontinuação temporária da cART e o uso de corticoesteróides (5, 30). O seu uso por via sistêmica tem sido amplamente utilizado, possivelmente devido ao papel da modulação imune em algumas formas de TB (8). No entanto, a forma de administração, dosagem e duração do tratamento não estão ainda estabelecidos. Meintjes *et al.*, num estudo clínico randomizado controlado envolvendo 110 pacientes com doença moderadamente severa, demonstraram que a administração de prednisona numa dose de 1,5mg/kg/dia durante duas semanas seguida de uma dose de 0,75mg/kg/dia durante o mesmo período de tempo estava associada a uma redução da morbidade. A resolução dos sintomas e dos achados radiográficos foi mais rápida, não se tendo verificado risco acrescido de outras infeções (47). No entanto, um em cada cinco doentes recidivou depois de parada a prednisona, necessitando de um curso mais prolongado para controlo sintomático, o que nos permite inferir que a duração da terapia deve ser ajustada de acordo com a evolução do doente. Por questões éticas, os doentes com manifestações com risco de vida (ex, TB do SNC) não foram incluídos no estudo, mas é sabido que nestes casos a coadministração de corticosteroides constitui uma abordagem padrão (48). Antes de considerar o tratamento com estes fármacos, os clínicos devem excluir causas alternativas de deterioração e ponderar potenciais riscos como reativações herpéticas e exacerbação do sarcoma de kaposi (49).

Nos casos ligeiros, nenhum tratamento específico é habitualmente necessário, para além de tratamento sintomático e aconselhamento sobre a necessidade de continuar a cART e o tratamento para a TB (30). Agentes anti-inflamatórios não esteróides têm também sido usados, embora não existam dados de ensaios clínicos que suportem o seu uso. Terapia imunomoduladora como talidomida, azatioprina e bloqueadores do TNF-alfa (como adalimumab) foram usados em casos refratários à terapia esteroide com poucos relatos de benefício (50). Nos pacientes com abscessos ou linfadenite supurativa deve proceder-se à aspiração por agulha para alívio sintomático e obtenção de uma pequena amostra para excluir TB multirresistente (28).

Apesar de a evidência científica para o tratamento deste fenómeno ser muito escassa, com apenas um ensaio clínico publicado(47), corticoides e anti-inflamatórios não esteróides são os fármacos normalmente utilizados, proporcionando algum controlo do quadro inflamatório.

Prevenção – intervenções clínicas

À luz dos conhecimentos sobre os fatores de risco e imunopatogénese da SIRS, várias medidas podem ser propostas de forma a reduzir o risco e severidade deste fenómeno (quadro IV).

A introdução precoce da cART no curso da infeção VIH é a estratégia mais importante para reduzir o risco de TB assim como os riscos associados de ambos os tipos de SIRS. Atualmente, a OMS recomenda cART para todos os pacientes com contagens de CD4 inferiores a 350 células/ μ l e para todos os pacientes com o estadio três ou quatro de doença (que inclui todos os pacientes com TB), independentemente do número de CD4 (51).

Outra medida que merece destaque é a prevenção da TB antes do início da cART, reduzindo o risco de SIRS associado a esta infeção. A terapia preventiva com isoniazida (TPI) reduz o risco de TB em 33% no total e em 64% dos indivíduos que têm uma prova de tuberculina positiva, sendo o benefício menos pronunciado nos doentes com prova negativa (52). A administração sequencial de TPI e cART tem um efeito preventivo aditivo (53-55), no entanto, existem preocupações relativamente a esta prática. O diagnóstico da TB em doentes com VIH é um desafio: pacientes com células T CD4 mais baixas são mais propensos a ser anérgicos ao teste da tuberculina e a baciloscopia isoladamente tem pouca sensibilidade diagnóstica, não identificando muitos dos casos de TB ativa antes do início da TPI (3). Isto pode levar à seleção de resistência a este fármaco, caso pacientes com doença ativa e altas cargas bacilares recebam TPI (56). Atualmente existem dois novos testes *in vitro* para detetar a TB latente: o QuantiFERON-TB Gold (Cellestis) e o teste T SPOT-TB (57). Os IGRAs (interferon gama release assay) melhoraram significativamente a especificidade do diagnóstico da infeção pelo MTB, mas a sua performance está diminuída em indivíduos com VIH, especialmente se as contagens de CD4 são baixas. Numa revisão sistemática e meta-análise recente que, incluiu mais de 5700 indivíduos VIH positivos, verificou-se que nenhum dos dois testes era mais sensível do que o teste da tuberculina (58). Assim, a OMS ainda não recomenda o seu uso no rastreio da elegibilidade de doentes com VIH em países em desenvolvimento para receber TPI. No entanto, a utilização do teste da tuberculina e dos IGRAs no mesmo doente pode ser considerada quando o teste inicial é negativo (IGRAs ou teste da tuberculina), no contexto da infeção VIH.

Apesar de a OMS recomendar o TPI para todos os pacientes com VIH em países com níveis endémicos de TB (depois da TB ativa ser excluída), a sua implementação não está muito difundida (59). Em 2008 estima-se que apenas 0,2% dos indivíduos elegíveis para tratamento em todo mundo tiveram acesso a este (60). Um obstáculo chave à generalização desta intervenção tem sido a dificuldade em excluir com segurança TB ativa previamente à TPI (50).

Para além destas medidas, outras intervenções dirigidas à redução da incidência de cada um dos tipos desta síndrome foram sugeridas:

Prevenção da SIRS associada à TB paradoxal

A quantidade residual de antígeno do MTB presente aquando do início da cART é uma função da duração do tratamento da TB prévio, mas também da sua eficácia. Assim, um tratamento mais eficaz, resultará numa menor carga antigénica, com redução do risco e severidade da SIRS (21). Num estudo de casos de SIRS associada à TB detetou-se resistência à rifampicina não diagnosticada, em doentes a receber a primeira linha de tratamento, em 10,1% dos casos. Deste modo, é possível que a redução da eliminação de antígenos do MTB nesses doentes tenha predisposto à ocorrência deste fenómeno (23).

Por outro lado, o risco de SIRS associada à TB paradoxal poderá ser teoricamente reduzida pelo atraso do início da cART, uma vez que um curto intervalo de tempo entre o tratamento da TB e esta foi identificado como um fator de risco para SIRS (17). No entanto foi demonstrado que em pacientes com imunossupressão severa (células T CD4 inferiores a 50 células/ μ l) a mortalidade era reduzida se o início da cART ocorresse nas primeiras duas semanas após início do tratamento da TB (30, 61). Assim, a decisão de quando iniciar a cART deve considerar vários aspetos, sendo as duas variáveis mais importantes a incidência e mortalidade associadas com a SIRS e o excesso de mortalidade relacionado com o atraso da cART e o desenvolvimento de outras infeções oportunistas (28). Para pacientes com imunossupressão menos severa (células T CD4 superiores a 50 células/ μ l), os dados sugerem que poderá atrasar-se a introdução da cART até completar a fase intensiva do tratamento da TB sem comprometer a sobrevida, mas reduzindo o risco de morbilidade da SIRS (62-64). As recomendações publicadas pela OMS refletem estes achados, recomendando que o tratamento da TB deve ser começado em primeiro lugar, seguido pela administração da cART o mais cedo possível, nas primeiras oito semanas de tratamento, sendo que nos doentes com imunossupressão severa deverá ser nas primeiras duas semanas (61).

Prevenção da SIRS associada à TB “desmascarada”

Um bom rastreio para a infeção pelo MTB e a implementação de métodos de diagnóstico mais específicos e sensíveis para a TB subclínica permitirão não só reduzir o risco de SIRS associada à TB “desmascarada” como também: 1) reduzir a morbilidade e mortalidade através de um diagnóstico precoce, 2) reduzir a transmissão da TB e 3) excluir TB ativa para permitir tratamento preventivo (65).

Nos locais endémicos, grande parte da TB permanece desconhecida nos doentes com VIH o que evidencia uma falha no processo diagnóstico e baixa sensibilidade dos meios disponíveis. Na ausência de métodos mais sensíveis e como uma grande percentagem destes pacientes se apresenta com baciloscopia negativa, algoritmos para a abordagem da TB com esta apresentação foram desenvolvidos (66, 67). Ainda, estudos de tratamento empírico da TB para certos grupos de pacientes de alto risco, com imunodeficiência avançada estão a ser conduzidos (68).

No entanto, recentemente tem havido avanços significativos no rastreio e diagnóstico. O tradicional rastreio sintomático para a TB pulmonar baseado na tosse crónica tem baixa sensibilidade para a TB associada ao VIH (69). Um novo algoritmo da OMS para o rastreio sintomático (um ou mais dos seguintes: tosse, febre, perda de peso ou suores noturnos, de qualquer magnitude ou duração) tem uma sensibilidade muito mais elevada e é recomendado para o rastreio de rotina nos centros que prestam cuidados a doentes com VIH em cada visita (70). Face à sua baixa especificidade, mais investigação é necessária para definir que doentes com rastreio positivo devem ser sinalizados para subsequentes testes microbiológicos.

Novas ferramentas têm vindo a aumentar a capacidade para o diagnóstico microbiológico. Os testes de amplificação de ácidos nucleicos representam um desenvolvimento promissor para o rápido diagnóstico de TB e testes de suscetibilidade (71). O Xpert MTB/RIF assay, usa a tecnologia de PCR em tempo real para detetar o MTB e a mutação *rpoB* da resistência à rifampicina. O seu sistema dispensa a necessidade de processamento prévio da expetoração, exige uma perícia laboratorial mínima e permite obter resultados em menos de duas horas, fornecendo um diagnóstico da TB específico assim como uma rápida avaliação da resistência à rifampicina (72, 73). Um único teste é capaz de detetar todos os casos de doença com baciloscopia positiva, aproximadamente 70% dos casos com baciloscopia negativa e pode ser usado para testar uma vasta gama de amostras extrapulmonares (74, 75). Em 2010, a OMS indicou o seu uso nas regiões endémicas, e foi declarado como um marco no diagnóstico global da TB. A determinação de TB-LAM é um teste de baixo custo, de realização nos centros de atendimento aos doentes, que diagnostica a TB através da deteção na urina de lipoarabinomanam (LAM): um componente lipopolissacarídeo da parede do MTB (76). Tem alta especificidade enquanto que a sensibilidade é fortemente dependente da contagem de células T CD4, detetando aproximadamente dois terços dos casos com CD4 inferiores a 50 células/ μ l (76-79). Portanto, permite um diagnóstico rápido (inferior a trinta minutos), à cabeceira do doente, naqueles com maior risco de mortalidade. A crescente base de evidências deste teste vai ser revista pela OMS este ano. Eventualmente, poderá ser incorporado em algoritmos para permitir o diagnóstico nos locais de prestação de cuidados e o tratamento imediato da TB nos pacientes com imunodeficiência avançada (76, 79).

Prevenção - Intervenções Farmacológicas

Não existe, até à data, base de evidência para a prevenção farmacológica da SIRC associada à TB (61). As terapias adjuvantes imunomoduladoras podem reduzir o risco e a severidade da SIRC nestes doentes. Um estudo randomizado controlado com placebo de prednisona para prevenção da SIRC associada à TB em pacientes de alto risco (CD4 inferiores a 100 células/mm³ a iniciar cART nos primeiros trinta dias do tratamento da TB) está a caminho (80). Até os seus resultados estarem disponíveis, a corticoterapia não pode ser recomendada para este efeito, com a exceção de pacientes com TB do SNC, para os quais a terapia adjuvante com esteróides faz parte dos cuidados

padrão (30, 48). Outros agentes que têm sido propostos para a prevenção deste fenômeno são a vitamina D, as estatinas, o bloqueador do recetor de quimiocinas tipo 5 (CCR5), maraviroc e os anti-inflamatórios não esteróides. A vitamina D atua em diversos tipos de células, mediando vários efeitos no sistema imune, modulando respostas adaptativas e inatas (81, 82). Estudos epidemiológicos associaram a deficiência de vitamina D a vários distúrbios mediados imunologicamente, tendo sido proposto um potencial papel na SIRI (83). De forma semelhante, devido às suas propriedades redutoras dos lípidos, as estatinas têm características anti-inflamatórias, existindo precedência para usar estes agentes em doenças inflamatórias autoimunes num modelo experimental (84, 85). No entanto, nenhuma das duas foi ainda testada em ensaios clínicos. O Maraviroc não só bloqueia a entrada do VIH com tropismo para o CCR5 para as células CD4 como também poderá ter propriedades imunomoduladoras, ao interferir com o recrutamento de leucócitos nos locais de inflamação através do bloqueio do CCR5 (86). Contudo, num ensaio randomizado controlado com placebo conduzido no México e África do Sul não demonstrou prevenir a SIRI (87). Atualmente o uso de grande parte destes agentes na sua prevenção é ainda hipotético, sendo necessários estudos que comprovem estas associações e, posteriormente, documentem a sua eficácia nestes doentes.

Conclusão

Com o aumento da cobertura e acessibilidade da cART, nomeadamente nos países em desenvolvimento, e as recomendações para o seu início precoce, a incidência de SIRI associada à TB poderá tornar-se mais elevada. Adicionalmente, a apresentação tardia dos doentes com infeção VIH e elevada imunodeficiência aquando do início da cART ainda ocorre num substancial número de indivíduos, o que também contribui para um aumento do risco de complicações como a SIRI.

Um diagnóstico atempado e adequado deste fenómeno é o primeiro passo para o controlo das manifestações, morbilidade e mortalidade associadas. Contudo, a ausência de testes diagnósticos ou biomarcadores específicos validados torna, por vezes, esta tarefa difícil e numerosas possibilidades têm de ser excluídas. As definições de casos desenvolvidas pela Rede Internacional para o estudo da SIRI associada ao VIH e o seu uso estandardizado em diferentes populações permitirão obter um maior conhecimento relativamente à incidência, manifestações clínicas, fatores de risco e impacto da SIRI associada à TB, levando a melhores estratégias de abordagem e prevenção.

Apesar de estar associada a baixa mortalidade, a morbilidade e necessidade de admissão hospitalar são significativas, podendo cursar com perigo de vida para o doente, principalmente na TB neurológica e pulmonar com insuficiência respiratória. Assim, normas de orientação relativas ao tempo, duração e tipo de tratamento devem ser refinadas.

Um diagnóstico correto da TB ativa antes do início da cART e a implementação de métodos mais sensíveis e específicos de diagnóstico da TB subclínica são uma prioridade, nomeadamente nos países em desenvolvimento. Grandes progressos estão a ser feitos no desenvolvimento de novas

ferramentas diagnósticas com possível uso em pequenos centros de atendimento e à cabeceira do doente, os quais irão simplificar o rastreio da TB e a detecção precoce de doença resistente. Estas medidas permitirão travar a SIRI associada à TB “desmascarada”, que se apresenta como um desafio para o controlo epidemiológico da TB, especialmente nos locais com grandes cargas endémicas de MTB e elevado número de imunodeprimidos. Outras intervenções clínicas como um início precoce da cART e TPI podem reduzir o risco e a severidade da SIRI, mas a prevenção farmacológica não é ainda uma realidade.

No futuro, um maior conhecimento sobre a imunopatogénese permitirá a identificação de biomarcadores sensíveis e específicos que possam ser usados quer no diagnóstico, quer como alvos moleculares para intervenções terapêuticas e preventivas.

Bibliografia

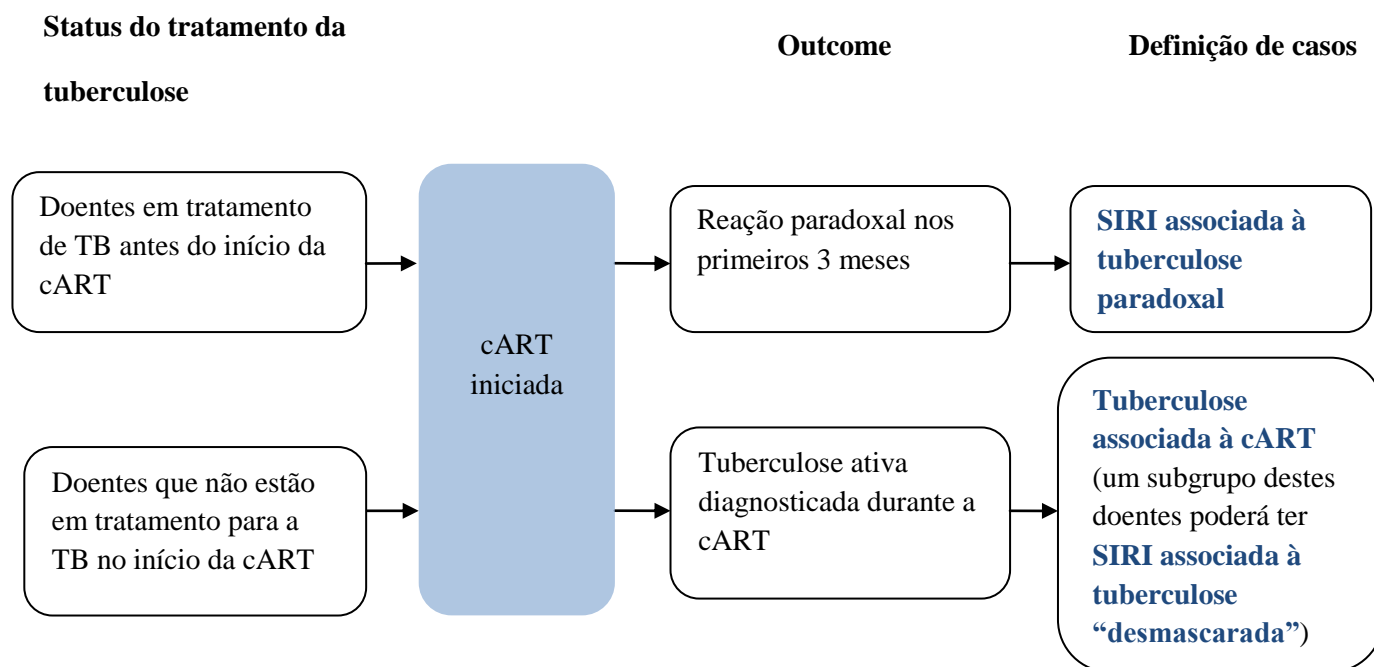
1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report. Geneva: World Health Organization, 2013.
2. World Health Organization. Global HIV/AIDS response: epidemic Update and health Sector Progress towards Universal Access: progress Report 2011.
3. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2009; 199(3):437-44.
4. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(6):361-73.
5. Leone S, Nicastrì E, Giglio S, Narciso P, Ippolito G, Acone N. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(4):283-91.
6. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(9): 946-53.
7. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(4): 251-61.
8. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1): 157-61.
9. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(11): 1709-12.
10. Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med.* 1999; 106(3): 371-2.
11. Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37(1): 1166-9.
12. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(8): 516-23.
13. Baalwa J, Mayanja-Kizza H, Kanya MR, John L, Kambugu A, Colebunders R. Worsening and unmasking of tuberculosis in HIV-1 infected patients after initiating highly active anti-retroviral therapy in Uganda. *Afr Health Sci.* 2008; 8(3): 190-5.
14. Olalla J, Pulido F, Rubio R, Costa MA, Monsalvo R, Palenque E, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(1): 71-5.
15. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS.* 2008; 22(5): 601-10.
16. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med.* 2012; 157(5): 313-24.
17. Tansuphasawadikul S, Saito W, Kim J, Phonrat B, Dhitavat J, Chamnanachan S, et al. Outcomes in HIV-infected patients on antiretroviral therapy with tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007; 38(6): 1053-60.
18. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2002; 162(1): 97-9.
19. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006; 53(6): 357-63.
20. Burman W, Weis S, Vernon A, Khan A, Benator D, Jones B, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(12): 1282-9.
21. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(7): 680-5.
22. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Hamill RJ, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005; 19(4): 399-406.
23. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, Rebe K, Morroni C, Pepper DJ, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(5): 667-76.
24. Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS.* 2007; 21(17): 2362-3.

25. Wu SW, Chen CJ, Lin TY, Wang NC. Acute peritonitis as presentations of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected man. *Am J Med Sci.* 2008; 335(5):387-9.
26. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, Dodd LE, Schutz C, Ismail Z, et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(3): 450-60.
27. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, Rebe K, Morroni C, Rangaka MX, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(11): 96-107.
28. Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5(1): 61-9.
29. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Vignesh R, Devaleenal B, Poongulali S, Yephthomi T, et al. Clinical outcomes among HIV/tuberculosis-coinfected patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART initiation in South India. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013; 12(1): 28-31.
30. Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, Harries AD, Wood R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. *BMC Med.* 2013; 11:253.
31. French MA. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(1): 101-7.
32. Lai RP, Nakiwala JK, Meintjes G, Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol.* 2013; 43(8): 1995-2002.
33. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Palmieri F, Matteelli A, Iemoli E, et al. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *Eur Respir J.* 2004; 24(1): 11-7.
34. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS.* 2005; 19(11): 1201-6.
35. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS.* 2000; 14(13): 1985-91.
36. Goldsack NR, Allen S, Lipman MC. Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect.* 2003; 79(4): 337-8.
37. Lapadula G, Soria A, Bandera A, Squillace N, Sabbatini F, Franzetti F, et al. Unmasking tuberculosis in the era of antiretroviral treatment. *Eur Respir J.* 2012; 39(5): 1064-75.
38. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(1): 123-7.
39. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS.* 2006; 20(12): 1605-12.
40. Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24(1): 103-8.
41. Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS.* 2009; 23(13): 1717-25.
42. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, Khanyile NG, Parboosing R, Moodley P, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(9): 1424-32.
43. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009; 373(9672): 1352-63.
44. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004; 18(12): 1615-27.
45. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(2): 167-70.
46. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(11): 1639-46.
47. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24(15): 2381-90.
48. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1741-51.
49. Volkow PF, Cornejo P, Zinser JW, Ormsby CE, Reyes-Teran G. Life-threatening exacerbation of Kaposi's sarcoma after prednisone treatment for immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2008; 22(5): 663-5.
50. Lawn SD, Meintjes G. Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(4): 415-30.
51. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach. 2010.
52. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):Cd000171.
53. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2007; 21(11): 1441-8.
54. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS.* 2009; 23(5): 631-6.
55. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(7): 489-98.
56. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(5):744-51.
57. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(12):761-76.
58. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 56(3): 230-8.
59. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(10): 1377-86.
60. World Health Organization. Global tuberculosis control. A short update to the 2009 report.
61. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2013.
62. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011; 365(16): 1492-501.

63. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(16): 1471-81.
64. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(16): 1482-91.
65. Corbett EL, MacPherson P. Tuberculosis screening in high human immunodeficiency virus prevalence settings: turning promise into reality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17(9): 1125-38.
66. Holtz TH, Kabera G, Mthiyane T, Zingoni T, Nadesan S, Ross D, et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(7): 533-40.
67. Wilson D, Nachega J, Morroni C, Chaisson R, Maartens G. Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(1): 31-8.
68. Lawn SD, Ayles H, Egwaga S, Williams B, Mukadi YD, Santos Filho ED, et al. Potential utility of empirical tuberculosis treatment for HIV-infected patients with advanced immunodeficiency in high TB-HIV burden settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011; 15(3): 287-95.
69. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*. 2010; 362(8): 707-16.
70. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011; 8(1): 1000391.
71. Pai M, Minion J, Sohn H, Zwerling A, Perkins MD. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med*. 2009; 30(4): 701-16, viii.
72. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(1): 229-37.
73. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010; 363(11): 1005-15.
74. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(4): 349-61.
75. World Health Organization. WHO Roadmap for Rolling out Xpert Mtb/Rif for rapid diagnosis of TB and MDR-TB. Geneva, Switzerland: World health Organization. 2010.
76. Lawn SD. Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: a state of the art review. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:103.
77. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(3): 201-9.
78. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, Haripersad A, Mottay L, Kraus S, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2012; 40(5): 1211-20.
79. Lawn SD, Dheda K, Kerkhoff AD, Peter JG, Dorman S, Boehme CC, et al. Determine TB-LAM lateral flow urine antigen assay for HIV-associated tuberculosis: recommendations on the design and reporting of clinical studies. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:407.
80. Meintjes G, Schutz C. Preventing TB associated immune reconstitution inflammatory syndrome in high risk patients: a randomized placebo-controlled Trial of Prednisone(pred-ART) [<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924286>]
81. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10(4): 482-96.
82. Conesa-Botella A, Meintjes G, Coussens AK, van der Plas H, Goliath R, Schutz C, et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(7): 1004-11.
83. Conesa-Botella A, Mathieu C, Colebunders R, Moreno-Reyes R, van Etten E, Lynen L, et al. Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome? *AIDS Res Ther*. 2009; 6:4.
84. Sun HY, Singh N. Potential role of statins for the management of immune reconstitution syndrome. *Med hypotheses*. 2011; 76(3): 307-10.
85. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6(5): 358-70.
86. Turner JE, Steinmetz OM, Stahl RA, Panzer U. Targeting of Th1-associated chemokine receptors CXCR3 and CCR5 as therapeutic strategy for inflammatory diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7(11): 1089-96.
87. J Sierra-Madero. Efficacy and safety of maraviroc to prevent Immune reconstitution inf syndrome in high risk subjects initiating ART: 24 week results of a randomized, placebo controlled trial. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 182LB.

LEGENDAS

Legenda 1: Representação esquemática das diferentes formas de SIRS associada à tuberculose e tuberculose associada à cART. Na SIRS associada à tuberculose paradoxal, os doentes foram diagnosticados com tuberculose e encontravam-se em tratamento para esta antes do início da cART. Nos primeiros três meses após a cART verifica-se um agravamento clínico ou das características radiológicas da infeção por *Micobacterium Tuberculosis*. Na SIRS associada à tuberculose “desmascarada”, os doentes não têm diagnóstico prévio de tuberculose e não estão em tratamento para esta quando a cART é iniciada. Subsequentemente, desenvolvem tuberculose ativa associada à cART nos primeiros 3 meses, que é caracterizada por manifestações clínicas aceleradas e inflamação marcada. Adaptado de Meintjes *et al.*(12)

FIGURA 1

Quadro I: Outras definições de tuberculose “desmascarada”

Estudo	Definição
Manabe <i>et al.</i> (3)	<p>Tuberculose “desmascarada”</p> <p>1) Tuberculose latente antes do desenvolvimento de imunossupressão induzida pelo HIV e</p> <p>2) Tuberculose ocorre como uma consequência da recuperação da resposta imunológica de memória durante a reconstituição imune induzida pela cART</p>
Lawn <i>et al.</i> (41)	<p>Tuberculose “desmascarada”</p> <p>Tuberculose que se apresenta durante os meses iniciais da reconstituição imune (tuberculose associada à cART) por meio de que a recuperação imunológica despoleta a apresentação da tuberculose</p>
Haddow <i>et al.</i> (42)	<p>SIRI que “desmascara”</p> <p>Critérios clínicos</p> <p>1) Relação temporal: início da cART deve preceder a deterioração clínica</p> <p>2) Novo começo de sintomas de uma condição infecciosa ou inflamatória depois do início da cART</p> <p>3) Consistente com a presença de um agente patogénico causal ou antígeno no momento de início da cART</p> <p>4) Um dos seguintes:</p> <p>a) Início dentro de 3 meses após início da cART</p> <p>b) Achados clínicos, radiológicos e histológicos atípicos ou exagerados</p> <p>Exclusão de outras causas</p> <p>Evento não explicado por:</p> <p>1) Curso clínico esperado de outra condição</p> <p>2) Toxicidade farmacológica ou falha do tratamento com cART</p> <p>3) Infecção recentemente adquirida</p>

SIRI: Síndrome inflamatória de reconstituição imune; cART: terapia antiretroviral combinada.

Adaptado de Colebunders *et al.* (6).

Quadro II: Definição de casos para SIRC associada à tuberculose paradoxal

Três componentes constituem esta definição de casos:

(A) Critérios prévios (*ambos os critérios devem ser cumpridos*):

- Diagnóstico de tuberculose: feito antes do início da cART e deve cumprir os critérios da OMS para o diagnóstico de tuberculose com baciloscopia positiva, negativa ou tuberculose extrapulmonar.
- Resposta inicial ao tratamento da tuberculose: a condição do paciente deve ter estabilizado ou melhorado com tratamento adequado da tuberculose antes do início da cART

(B) Critérios clínicos

O início das manifestações de SIRC associada à tuberculose paradoxal deve ser dentro de 3 meses após o início, reinício ou alteração de regime da cART.

Dos seguintes, pelo menos um critério major ou dois critérios minor são necessários:

Critérios Major

- Aparecimento de novo ou aumento de gânglios linfáticos, abscessos frios ou outro envolvimento tecidual focal
- Aparecimento de novo ou agravamento das características radiológicas da tuberculose
- Aparecimento de novo ou agravamento de tuberculose do SNC
- Aparecimento de novo ou agravamento de serosite (derrame pleural, ascite ou derrame pericárdico)

Critérios Minor

- Aparecimento de novo ou agravamento de sintomas constitucionais como febre, suores noturnos ou perda de peso
- Aparecimento de novo ou agravamento de sintomas respiratórios como tosse, dispneia ou estridor
- Aparecimento de novo ou agravamento de dor abdominal acompanhada por peritonite,

hepatomegalia, esplenomegalia ou adenopatias abdominais

(C) Excluir explicações alternativas para a deterioração clínica*

- Falha do tratamento da tuberculose devido a resistência aos fármacos
- Fraca adesão ao tratamento da tuberculose
- Outra infecção oportunista ou neoplasia
- Toxicidade ou reação a fármacos

SIRI: Síndrome inflamatória de reconstituição imune; cART: terapia antiretroviral combinada.*

Pode ser difícil ou impossível confirmar o diagnóstico de resistência farmacológica da tuberculose e excluir outras infecções ou neoplasias em países em desenvolvimento. Esses casos devem ser descritos como “provável SIRI associada à TB paradoxal”. Adaptado de Meintjes *et al.* (12).

Quadro III: Definição de casos para tuberculose associada à cART e definição de casos provisória para SIRS associada à tuberculose “desmascarada”

Tuberculose associada à cART e SIRS associada à tuberculose “desmascarada”

Tuberculose associada à cART

Propõe-se que a tuberculose associada à cART (todos os casos de tuberculose que são diagnosticados durante a ART) deve ser definida do seguinte modo:

- Paciente não está em tratamento para a tuberculose quando a cART é iniciada
- É diagnosticada tuberculose ativa depois do início da cART
- O diagnóstico de tuberculose deve preencher os critérios da OMS para tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, negativa ou extrapulmonar

SIRS associada à tuberculose “desmascarada”

Propõe-se que os seguintes critérios possam sugerir o diagnóstico de SIRS associada à tuberculose “desmascarada”

- O paciente não está em tratamento para a tuberculose quando a cART é iniciada e apresenta-se com tuberculose ativa nos primeiros 3 meses após início da cART

e um dos seguintes critérios deve ser preenchido:

- Aumento da intensidade das manifestações clínicas, particularmente se há evidência de um componente inflamatório marcado à apresentação
 - Uma vez estabelecido o tratamento da tuberculose, o curso clínico é complicado por uma reação paroxística.
-

SIRS: Síndrome inflamatória de reconstituição imune; cART: terapia antiretroviral combinada. Nem todos os doentes com tuberculose associada à cART devem ser vistos como tendo tuberculose associada à SIRS, mas apenas aqueles que preencham os critérios desta definição. Adaptado de Meintjes *et al.* (12).

Quadro IV: Resumo das principais medidas preventivas da SIRS associada à TB

Intervenções Clínicas

Ambos os tipos de SIRS associada à TB

- Introdução precoce da cART no curso da infecção VIH
- Prevenção da TB pré-cART
 - *Terapia preventiva com isoniazida*

SIRS associada à TB paradoxal

- Tratamento efetivo da TB
- Maior intervalo de tempo entre o início do tratamento da TB e da cART

SIRS associada à TB “desmascarada”

- Rastreio da TB pré cART e melhor diagnóstico da TB subclínica

Intervenções Farmacológicas

Ambos os tipos de SIRS

- Sem base de evidência até à data
- Agentes propostos: corticosteróides, vitamina D, estatinas, maraviroc, anti-inflamatórios não esteróides

SIRS: Síndrome inflamatória de reconstituição imune; cART: terapia antiretroviral combinada; TB: Tuberculose.

ANEXOS

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA PORTUGUESA DE DOENÇAS INFECIOSAS

A Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas (RPDI) aceita para publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão, Casos Clínicos, Normas de Atuação Clínica e Cartas ao Diretor, que se relacionem com o vasto campo da patologia infecciosa, dentro dos seus múltiplos aspetos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, profiláticos e de saúde pública, e abrangendo os domínios da bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia, imunopatologia, farmacologia, etc.

Os artigos submetidos para publicação deverão ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Apresentação de Manuscritos a Revistas Biomédicas elaborados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316), que se resume mais adiante.

Os artigos aceites para publicação passarão a ser propriedade da **Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC)**, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização por escrito desta Sociedade.

Os artigos, escritos em português ou em inglês, devem ser dirigidos ao Editor e enviados, obrigatoriamente, em suporte informático, para o endereço de correio eletrónico da RPDI (spdmc@gmail.com), sempre acompanhados da checklist devidamente preenchida e dos documentos anexos exigidos que, depois de assinados, podem ser enviados em formato digital, por correio ou Fax.

O ficheiro deverá ser escrito em Microsoft Word, sem tabulações nem indentações. No caso de o conteúdo conter imagens, deverá o autor proceder à sua digitalização em resolução suficiente para permitir a publicação.

MODIFICAÇÕES E REVISÕES

No caso de o artigo ser aceite após modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de trinta dias.

As provas tipográficas serão enviadas ao autor responsável pelo envio da correspondência, contendo a indicação do prazo de revisão, em função das necessidades de publicação da Revista. No entanto, a Direção da Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas solicita aos autores, que o prazo para a correção das provas tipográficas, não deve ultrapassar os cinco dias úteis.

O não respeito pelo prazo desobriga da aceitação da revisão dos autores, sendo a mesma efetuada exclusivamente pelos serviços da Revista.

ARTIGOS ORIGINAIS

Os Artigos Originais devem ser preparados, segundo a seguinte ordem, iniciando-se cada item numa página separada: 1. Página do título; 2. Resumo; 3. Introdução; 4. Material e Métodos; 5. Resultados; 6. Discussão; 7. Bibliografia; 8. Legendas; 9. Figuras; 10. Quadros. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. A numeração das referências, figuras, tabelas e quadros deve ser feita pela ordem de aparecimento no texto.

PÁGINA DO TÍTULO

1. Título: Deve ser conciso, não conter abreviaturas e não ultrapassar os 120 caracteres. Poderá englobar um subtítulo com um máximo de 45 caracteres. Deve ser escrito em português e inglês.
2. Autores: A identificação dos autores deve ser feita com a(s) inicial(is) do(s) primeiro(s) nome(s) e com o apelido. Deverá ser feita a identificação completa do serviço, departamento ou instituição onde o trabalho foi realizado. Apenas devem figurar como autores todos aqueles que tiveram um envolvimento direto na preparação e execução do trabalho.
3. Patrocínios: Deverão ser referidas todas as entidades que patrocinaram o trabalho.
4. Correspondência: Referir o nome, endereço, telefone, fax e email do autor a quem deve ser enviada a correspondência.

RESUMO

Os resumos são redigidos em português e inglês, não devendo ultrapassar as 200 palavras. Devem ser organizados segundo os seguintes itens: Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Não devem conter abreviaturas, referências ou notas de rodapé. O resumo deve ser completado com a enumeração de três palavra-chave que serão utilizadas para a indexação do artigo.

TEXTO

Não deve ultrapassar as 12 páginas. Deve incluir referência à aprovação da Comissão de Ética da Instituição e aos métodos estatísticos utilizados. Todos os fármacos devem ser referidos pelo seu nome genérico, sendo eventuais referências a nomes comerciais, acompanhadas do nome e cidade do fabricante, feitas em rodapé. As abreviaturas, que são desaconselhadas, devem ser especificadas na sua primeira utilização. Os parâmetros utilizados devem ser expressos em Unidades Internacionais, com indicação dos valores normais. A identificação das figuras deverá ser feita em numeração árabe, e a dos quadros em numeração romana.

BIBLIOGRAFIA

Deve ser referenciada em numeração árabe, por ordem de aparecimento no texto. As referências devem seguir as recomendações da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-316) também disponíveis no seguinte endereço eletrónico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

LEGENDAS

Devem ser escritas a dois espaços e numeradas em sequência. As legendas devem ser numeradas em algarismos árabes pela sequência da citação no texto, e fornecerem a informação suficiente para permitir a interpretação da figura sem necessidade de consulta do texto.

FIGURAS E FOTOGRAFIAS

As figuras devem ser numeradas sequencialmente, com numeração árabe correspondente à da respetiva legenda, por ordem de introdução no texto. Todas as fotografias deverão ser digitalizadas em alta resolução e numeradas como as figuras.

QUADROS E GRÁFICOS

Devem ser escritos a dois espaços em folhas separadas e numerados com numeração romana segundo a sequência da citação no texto. O título surge na parte superior e na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

NOTA : esclarecimento relativo às normas da revista

As 12 páginas inclui TODO o trabalho, incluindo bibliografia. Há alguma margem para as ultrapassar, mas não muita. O texto poder ser “corrido” para aproveitar todo o espaço, não sendo necessário separar em nova folha os diferentes capítulos. Não temos capacidade para publicar Teses na íntegra, por notória falta de espaço. Terá de adaptar a sua Tese para um artigo científico, com as limitações inerentes.

Cumprimentos

O Editor

--

Prof. Doutor Saraiva da Cunha
Director do Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
3000-075 Coimbra
Portugal
Telef. [++351 239400402](tel:+351239400402)
Fax [++351 239402007](tel:+351239402007)
E-mail: saraiva@huc.min-saude.pt
E-mail (casa): saraivainf@netcabo.pt

AUTORIZAÇÃO PARA USO OU ADAPTAÇÃO DE IMAGENS

Yes you can use it

Robert (Bob) Colebunders
Institute of Tropical Medicine
Department of Clinical Sciences
Nationalestraat 155
2000 Antwerp
+3232476426
+32486920149
University of Antwerp
Epidemiology and Social Medicine
Universiteitsplein 1
2610 Antwerp
Belgium

From: Ana Rita Rebelo [mailto:ar.rebelo@gmail.com]
Sent: vrijdag 14 maart 2014 1:38
To: Bob Colebunders
Subject: Permission to use figures_Student Master Thesis

Dear Professor Robert Colebunders,

My name is Rita Rebelo and I'm a student from the Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal. Presently, I'm finishing my Integrated Master Thesis in order to conclude the sixth and last year of Medicine course. It is a review about Tuberculosis – associated Immune Reconstitution Inflammatory syndrome (IRIS) with the title “Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected patients”.

I've read the article “Tuberculosis- associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource limited settings” in which consensus case definitions for TB associated IRIS are presented and *I would like to know if I have your permission to use Figure 3, Panel 2 and Panel 3 in my Thesis*, as there aren't other papers that explain this so well and in a simple way. I had the opportunity to read other of your papers, which I cite in my work as well.

Thank you for your consideration.

Sincerely,
Rita Rebelo

 Please consider the environment before printing this e-mail

Disclaimer

Directions to our location(s)

Dear future-dr. Rebelo,

It is fine for me

Best wishes,

GLapadula

Il sabato 15 marzo 2014, Ana Rita Rebelo <ar.rebelo@gmail.com> ha scritto:

Dear Professor Giuseppe Lapadula,

My name is Rita Rebelo and I'm a student from the Faculty of Medicine of the University of Porto, Portugal. Presently, I'm finishing my Integrated Master Thesis in order to conclude the sixth and last year of Medicine course. It is a review about Tuberculosis – associated Immune Reconstitution Inflammatory syndrome (IRIS) with the title “Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected patients”.

I've read the article “Unmasking tuberculosis in the era of antiretroviral treatment” and *I would like to know if I have your permission to use Table 1 in my Thesis*, as there aren't other papers that describe existing case definitions for unmasked tuberculosis IRIS so well.

Thank you for your consideration.

Sincerely,
Rita Rebelo

--

Cordiali saluti,

Dott. Giuseppe Lapadula
Clinica di Malattie Infettive
AO San Gerardo di Monza

Leggi il mio blog

Malattie Infettive & HIV

<http://infettivi.blogspot.it>